

Translation of the Abstract of DE 19538372

Non-invasive glucose-measuring

The invention relates to a process and an apparatus for determining non-invasively and if possible touch free the actual measurement of blood sugar. The apparatus and the process should be so simple to handle that the diabetes patient can conduct a self-test.

A signal proportional to the glucose concentration is obtained by means of Raman spectroscopy in the front chamber of the eye. For this, a short focal length, large aperture dark field illumination is positioned in front of the eye, wherein the excitation beam is radially symmetrically focused on the front chamber. Thereby, the light flooded double cone is focused in such a manner that when reaching the distal focal area it is again so divergent that it does not project through the pupil onto the retina. At the same time, the scattered Raman light is gathered by means of a central monitoring beam through the large aperture lens and is analyzed in relation to the glucose specific Raman lines as known in prior art.



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENTAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 195 38 372 A 1**

⑤① Int. Cl.⁶:
A 61 B 5/14
A 61 B 3/15
G 01 N 21/65
G 01 N 33/483
G 01 J 3/44

⑳ Aktenzeichen: 195 38 372.9
㉑ Anmeldetag: 14. 10. 85
㉒ Offenlegungstag: 17. 4. 97

DE 195 38 372 A 1

⑦① **Anmelder:**

Laser- und Medizin-Technologie gGmbH, Berlin,
12207 Berlin, DE

⑦④ **Vertreter:**

Christiansen, H., Dipl.-Ing., Pat.-Anw., 14195 Berlin

⑦② **Erfinder:**

Müller, Gerhard, Prof. Dr.-Ing., 14129 Berlin, DE

⑤④ **Nicht invasive Glukosemessung**

⑤⑦ Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung, die es gestatten, nicht invasiv und nach Möglichkeit im wesentlichen berührungsfrei den momentanen Wert der Blutglukose zu bestimmen. Dabei sollen Vorrichtung und Verfahren nach Möglichkeit so einfach handhabbar sein, daß der Diabetiker die Ermittlung des momentanen Blutglukosewertes im Selbsttest vornehmen kann.
Ein glukosekonzentrationsproportionales Signal soll mit Methoden der Raman-Spektroskopie in der Vorderkammer gewonnen werden. Hierzu wird vor dem Auge des Patienten eine kurzbrennweitige, hochaperturige sogenannte Dunkelfeldbeleuchtung angeordnet, wobei die Erregerstrahlung radial symmetrisch in die Vorderkammer fokussiert wird. Dabei wird der lichterfüllte Doppelkonus derart fokussiert, daß er im distalen Fokusbereich bereits wieder soweit divergent ist, daß er im nicht durch die Pupille auf die Retina fällt. Gleichzeitig wird über den zentralen Beobachtungsstrahlengang mittels einer hochaperturigen Linse das Ramanstreu-licht aus dem Fokusbereich gewonnen und im Hinblick auf die glukosespezifischen Ramanlinien nach dem Stand der Technik ausgewertet.

DE 195 38 372 A 1

Beschreibung

Aufgabenstellung

Es soll ein Verfahren und Vorrichtung entwickelt werden, die es gestattet, nicht invasiv und nach Möglichkeit im wesentlichen berührungsfrei den momentanen Wert der Blutglukose zu bestimmen. Dabei sollen Vorrichtung und Verfahren nach Möglichkeit so einfach handhabbar sein, daß der Diabetiker die Ermittlung des momentanen Blutglukosewertes im Selbsttest vornehmen kann.

Stand der Technik

In den vergangenen 20 Jahren sind eine Vielzahl von Ansätzen zur nicht invasiven Glukosebestimmung vorgeschlagen worden, die im wesentlichen alle entweder auf dem Prinzip der Bestimmung der Absorptionsänderung bei glukosespezifischen Wellenlängen im Nahinfraroten oder mittleren Infraroten beruhen und im wesentlichen transkutan entweder am Ohrfläppchen, der Innenlippe oder der Fingerbeere angewandt werden sollen. Mit diesen Verfahren ist jedoch das Problem verbunden, daß in der Regel das glukosespezifische Signal außerordentlich klein gegenüber Untergrundsignalen durch Wasser- und Gewebeerabsorption ist. Insbesondere ändert sich der hohe Wert der Wasserabsorption temperaturabhängig, so daß praktisch kein quantitatives Mess-Signal gewonnen werden kann. Darüber hinaus haben diese transkutanen Messungen den Nachteil, daß gleichzeitig sowohl die sogenannte Gewebsglukose wie die Blutglukose simultan gemessen werden und praktisch keine Möglichkeit der Differenzierung beider Signale besteht. Weiterhin sind in der Regel diese Messungen dadurch verfälscht, daß die Lichtausbreitung im Gewebe als Vielfachstreuungsprozeß nicht adäquat berücksichtigt ist. Andere Methoden beruhen auf der Ermittlung der optischen Aktivität, daß heißt also der Änderung der Polarisationsrichtung polarisierten Lichtes durch die rechtsdrehende Glukose. Auch diese Verfahren haben den Nachteil, soweit sie in der Literatur beschrieben sind, daß die Lichtausbreitung im Gewebe nicht entsprechend berücksichtigen, und daß insbesondere Querempfindlichkeiten mit anderen optisch aktiven Substanzen des Stoffwechsels und des Gewebes bestehen. Ein weiterer Nachteil der vorgenannten Verfahren besteht darin, daß sie extrem schichtdickenabhängige Signale liefern, so daß die Schichtdicke zusätzlich zu ermitteln ist, was entweder einen erhöhten technischen Aufwand bedeutet bzw. in der Regel nicht möglich ist.

Erfindungsgemäße Lösung

Es konnte überraschenderweise gezeigt werden, daß die Flüssigkeit der Vorderkammer des menschlichen Auges als Ultrafiltrat des Blutplasmas zu betrachten ist und daher in strenger Korrelation einen Glukosegehalt aufweist, der dem des Blutplasmas entspricht.

Erfindungsgemäß soll daher ein glukosekonzentrationsproportionales Signal mit Methoden der Raman-Spektroskopie in der Vorderkammer gewonnen werden. Dabei hat sich weiterhin überraschenderweise gezeigt, daß es möglich ist, glukosespezifische Ramanbanden durch Anregung mit Nahinfrarotlicht zu detektieren. Gleichzeitig ist zu berücksichtigen, daß die im hinteren

Augenteil befindliche, extrem lichtempfindliche Retina durch die Erregerstrahlung nicht geschädigt wird. Die Vermeidung der Retinaschädigung kann dabei erfindungsgemäß auf zweierlei Weise erfolgen:

1. Durch Verwendung einer Wellenlänge $> 1,5 \mu\text{m}$, die aufgrund der vorhandenen hohen Wasserabsorption erfahrungsgemäß die Retina nicht mehr erreicht oder
2. durch Verwendung eines Anregungsstrahlenganges, der eine Belichtung der Retina über die Pupillen verbreitet.

Im folgenden sollen daher die erfindungsgemäßen beiden bevorzugten Ausführungsbeispiele beschrieben werden.

1. Erzeugung der Ramanstrahlung unter Vermeidung der direkten Belichtung der Retina
Hierzu wird vor dem Auge des Patienten eine kurzbrennweitige, hochaperturige sogenannte Dunkel-feldbeleuchtung, wie sie beispielsweise aus der Lichtmikroskopie bekannt ist, angeordnet, wobei die Erregerstrahlung radial symmetrisch in die Vorderkammer fokussiert wird. Dabei wird der lichtgefüllte Doppelkonus derart fokussiert, daß er im distalen Fokusbereich bereits wieder soweit divergent ist, daß er nicht durch die Pupille auf die Retina fällt. Gleichzeitig wird über den zentralen Beobachtungsstrahlengang mittels einer hochaperturigen Linse das Ramanstreulicht aus dem Fokusbereich gewonnen und im Hinblick auf die glukosespezifischen Ramanlinien nach dem Stand der Technik ausgewertet. Gleichzeitig wird über diesen zentralen Nachweisstrahlengang dem Probanden eine Fixiermarke angeboten, die wahlweise als selbstleuchtende oder beleuchtete geometrische Figur oder aber als Videosignal einer miniaturisierten Videodisplays dargestellt wird. Die Helligkeit dieser Fixierhilfe wird derart eingestellt, daß die Pupille des Probanden maximal enggestellt ist zur weiteren Erhöhung der Sicherheit, daß kein Erregerlicht in die hintere Augenkammer und damit auf die Retina fallen kann. Diese optische Anordnung wird in einem Teil eines binokularen Beobachtungstubus, wie er beispielsweise aus der Stereomikroskopie oder bei Ferngläsern oder bei Stereobetrachtungsgeräten bekannt ist, angeordnet. In dem gegenüberliegenden Tubusteil bzw. in einem darunter angeordneten Versorgungsteil wird die benötigte Elektronik zur Versorgung und Auswertung untergebracht, und im augennahen Teil des zweiten des Binotubus wird eine Display mit der Anzeige der aktuell ermittelten Glukosekonzentration angebracht.
2. Bei Benutzung von Anregungswellenlängen oberhalb von $1,5 \mu\text{m}$ können der Anregungs- und Beobachtungsstrahlengang koaxial über die gleiche hochaperturige, kurzbrennweitige Optik geführt werden, die wiederum einen Fokus in der Vorderkammer erzeugt, wobei die Wellenlänge derart ausgewählt ist, daß sie im Maximum einer Absorptionsbande der Glukose in diesem Bereich liegt und damit sogenannte Resonanz-Ramanstreuung angeregt werden kann. Der Nachweis der Strahlung erfolgt dann wie im ersten Ausführungsbeispiel geschildert nach dem Stand der Technik, vorzugsweise unter Ausnutzung der Technologien

der sogenannten Fourier-Transform-Infrarotramanspektroskopie.

Die bevorzugten Ausführungsbeispiele sind in Abb. 1 bis 3 näher ausgeführt. Dabei zeigt Abb. 1 eine Anordnung zur Erzeugung der Ramanstrahlung in der Augenkammer unter Vermeidung der direkten Belichtung der Retina. Das von einer geeigneten Anregungsquelle ausgestrahlte Strahlungsbündel (1.1) wird dabei durch eine Aufweitungsoptik (1.2) auf den erforderlichen Strahlquerschnitt gebracht und mit einem ringförmigen Spiegel (1.3) auf die Dunkelfeldbeleuchtungsoptik (1.4) gelenkt. Durch diese wird das ringförmige Strahlenbündel in der Vorderkammer des Auges (1.5) unter einem großen Konvergenzwinkel so fokussiert, daß es nach Durchlaufen des Fokus auf die Iris (1.6) fällt und somit die empfindliche Retina hinter der Augenlinse (1.7) nicht gefährdet. Die je nach Glukosekonzentration in der Vorderkammer entstehende unterschiedlich starke Ramanstrahlung wird durch die hochaperturige Linse (1.8) gebündelt und bevor sie den Strahlungsdetektor (1.9) erreicht durch ein Filter (1.10) geschickt, welches die störenden Strahlungsanteile unterdrückt.

Zur Fixierung des Auges wird über einen Fixiermarkenprojektor (1.11) eine Fixiermarke mit der hochaperturigen Linse (1.8) so in das Auge abgebildet, daß sie nur dann die Retina vollständig erreicht, wenn sich das Auge in der günstigsten Meßposition befindet.

Abb. 2 zeigt, daß der in Abb. 1 gezeigte Meßstrahlengang im Meßtubus (2.1) eines binokularen Gerätes angeordnet wird, welches auch die für die Auswertung der Ramansignale und die Versorgung der Strahlenquellen erforderliche Auswerteelektronik (2.2) aufnehmen kann. Ein weiterer Beobachtungstubus (2.3) enthält das zur Anzeige von Meßwerten und Instruktionen erforderliche Display (2.4). Beide Tuben sind durch Augenscheln (2.5) gegen Störlicht abgeschirmt.

Abb. 3 zeigt eine koaxiale Anordnung des Meß- und Beleuchtungsstrahlenganges. Die Strahlungsquelle (3.1) sendet solche Strahlung aus, die vom Augengewebe (3.2) stark absorbiert wird, so daß in die Augenpupille (3.3) nur ein ungefährlicher Anteil der Strahlung gelangen kann. Das Strahlenbündel wird mit einer Kollimationslinse (3.4) über einen teildurchlässigen Spiegel (3.5) und eine Fokussierlinse (3.6) in die Augenvorderkammer (3.7) des Auges fokussiert. Die von der Glukosekonzentration abhängige Ramanstrahlung wird durch die hochaperturige Fokussierlinse (3.6) gesammelt und durchdringt den teildurchlässigen Spiegel (3.5), der für die spektrale Intensitätsverteilung der Ramanstrahlung ein hohe Transparenz aufweist. Durch eine Einrichtung zur Auswertung der hindurchgelangenden Strahlung (3.8), z. B. ein Fourier-Transform-Infrarot-Raman-Spektroskop wird die Strahlung detektiert und mit einer Auswerteelektronik verarbeitet, so daß der Meßwert angezeigt werden kann.

Patentansprüche

1. Verfahren und Vorrichtung zur nicht invasiven, berührungslosen Glukosekonzentrationsmessung, dadurch gekennzeichnet, daß mit Methoden der Nahinfrarot-Ramanspektroskopie ein dem Blutglukosespiegel proportionales Signal aus der Vorderkammer des menschlichen Auges gewonnen wird.
2. Verfahren und Vorrichtung zur nicht invasiven Glukosemessung nach 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Erregerstrahlung Laserstrahlung im Spek-

tralbereich zwischen 650 nm und 2,5 μ m verwendet wird.

3. Nicht invasive Glukosemessung nach 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß zur Anregung und Detektion der Ramanstrahlung ein hochaperturiges, kurzbrennweitiges Dunkelfeldobjektiv verwendet wird.

4. Verfahren und Vorrichtung zur nicht invasiven Glukosemessung nach 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Fixationshilfe eine selbstleuchtende oder beleuchtete geometrische Figur solcher Leuchtdichte verwendet wird, daß eine maximale Engstellung der Pupille erreicht wird.

5. Verfahren und Vorrichtung nach 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Fixationshilfe ein miniaturisiertes Videodisplay mit solcher Leuchtdichte verwendet wird, daß eine maximale Engstellung der Pupille erreicht wird.

6. Verfahren und Vorrichtung nach 1, 4 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß ausschließlich Laserstrahlung im Spektralbereich zwischen 1,5 und 2,5 μ m verwendet wird, und gleichzeitig der Beleuchtungsstrahlengang identisch mit dem Nachweisstrahlengang aus einem einzigen hochaperturigen Objektiv angepaßter Brennweite besteht.

7. Verfahren und Vorrichtung nach 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die gesamte Anordnung in einem Binokulartubus angeordnet wird, wobei der eine Tubusteil zur Gewinnung des Ramansignales verwendet wird und der andere Tubusteil zur Aufnahme der Versorgungs- und Auswerteelektronik sowie der Anzeige des momentanen Glukosewertes.

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

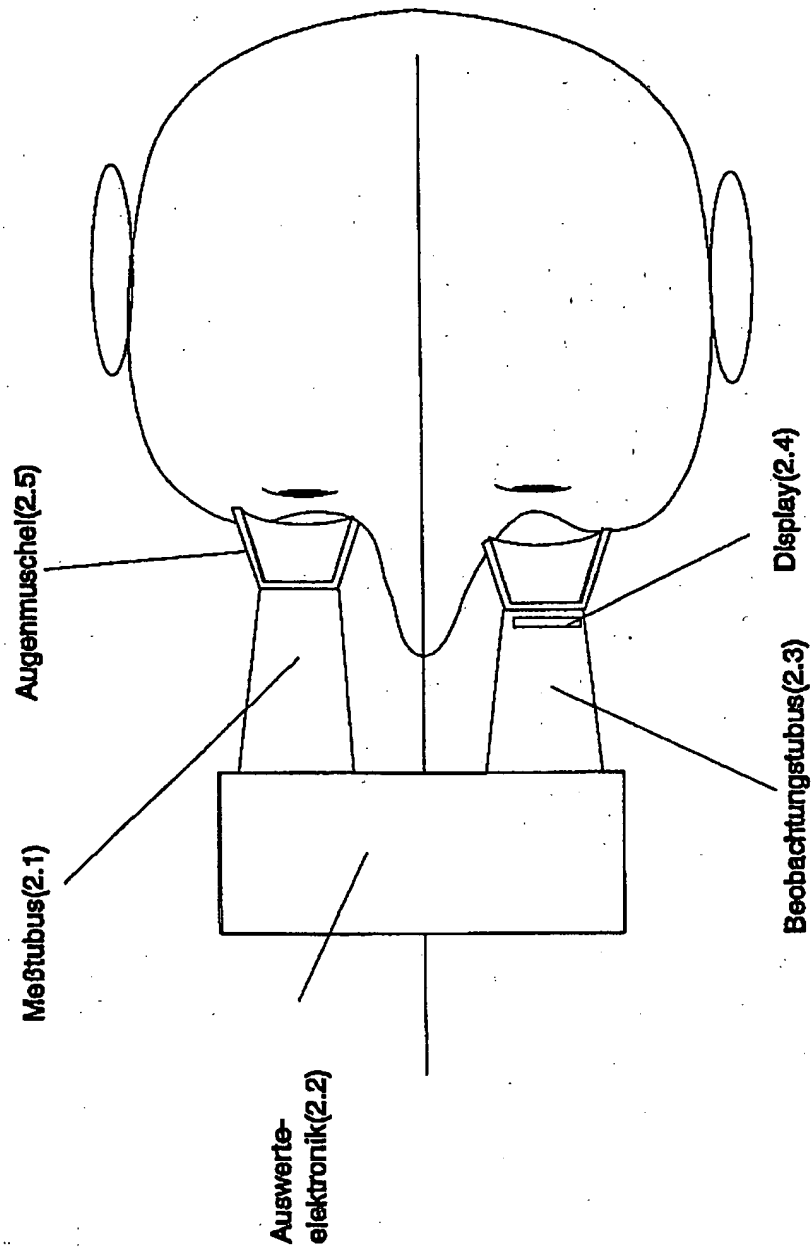


Abbildung 2: Bestandteile des binokularen Gerätes

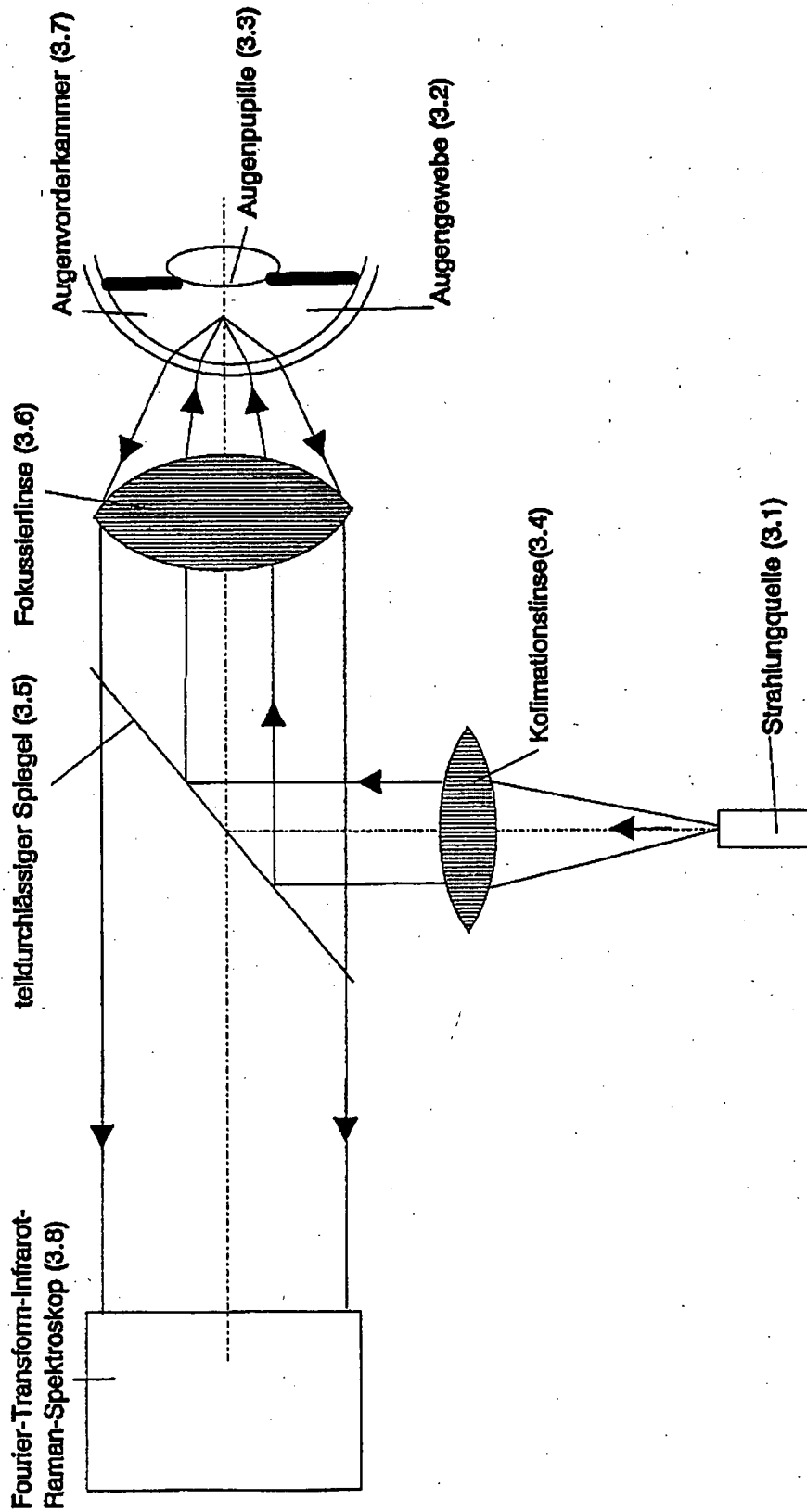


Abbildung 3: Koaxiale Anordnung von Meß- und Beleuchtungsstrahlengang

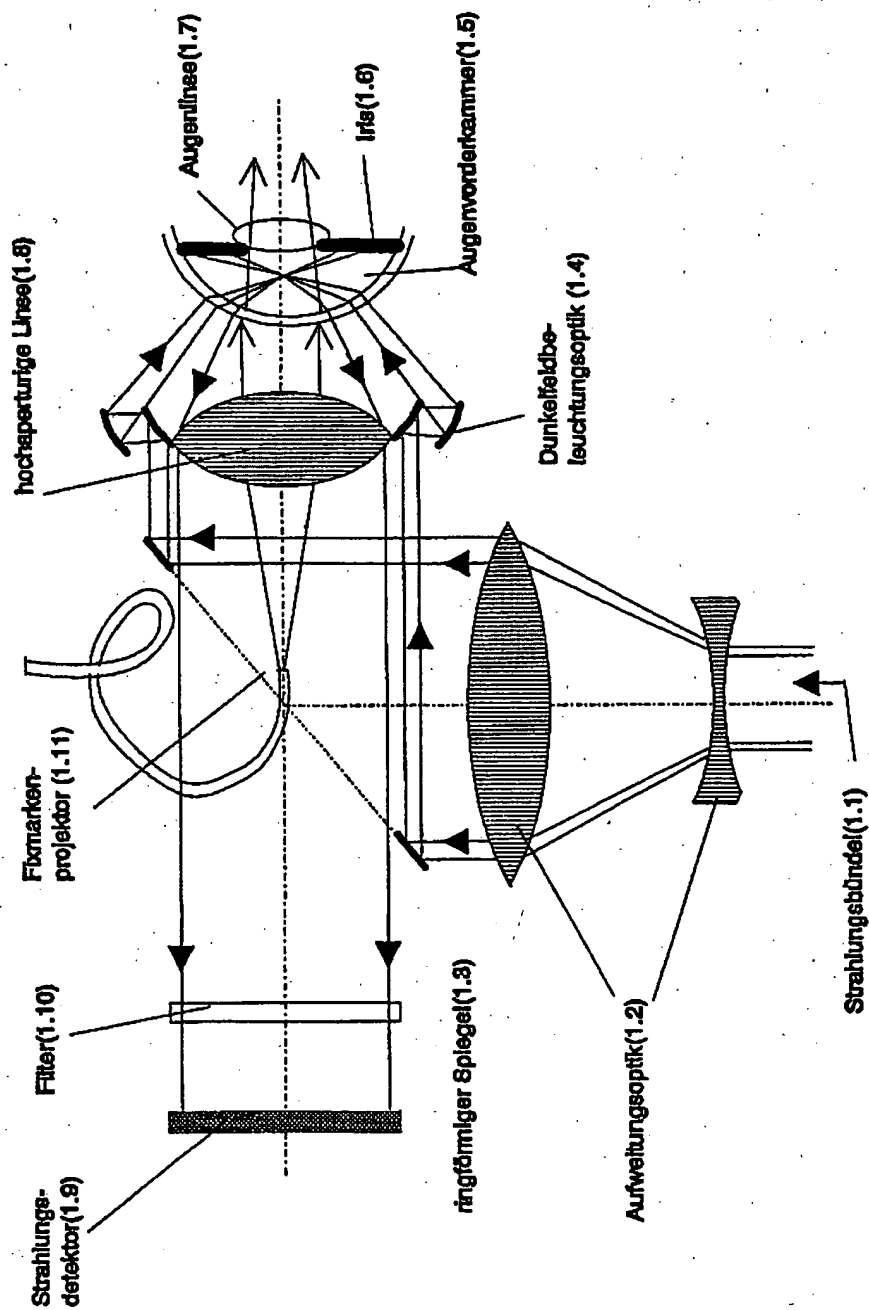


Abbildung 1: Anordnung zur Erzeugung von Ramanstrahlung in der Augenvorderkammer